

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 86114046.5

51 Int. Cl.4: **C07D 261/08**, **C07D 263/32**,  
**C07D 413/04**, **A61K 31/42**

22 Anmeldetag: 10.10.86

Patentanspruch für folgende Vertragsstaat: AT.

30 Priorität: 17.10.85 GB 8525578  
17.07.86 GB 8617503

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
06.05.87 Patentblatt 87/19

84 Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71 Anmelder: **F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.**  
**Aktiengesellschaft**

**CH-4002 Basel(CH)**

72 Erfinder: **Machin, Peter James**  
**42 Parklands Road**  
**London(GB)**

Erfinder: **Osbond, John Mervyn**  
**4 Lodge Drive**  
**Hatfield Herts.(GB)**

Erfinder: **Self, Christopher Raymond**  
**56 Bearton Road**  
**Hitchin Herts.(GB)**

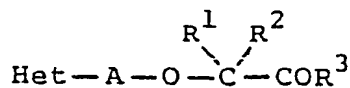
Erfinder: **Smithen, Carey Ernest**  
**17 The Valley Green**  
**Welwyn Garden City Herts.(GB)**

Erfinder: **Tong, Brian Peter**  
**7 Dalkelth Road**  
**Harpenden Herts.(GB)**

74 Vertreter: **Lederer, Franz, Dr. et al**  
**Vanderwerth, Lederer & Riederer**  
**Patentanwälte Lucile-Grahn-Strasse 22**  
**D-8000 München 80(DE)**

54 **Heterocyclische Verbindungen.**

57 **Die Verbindungen der allgemeinen Formel**



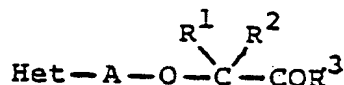
I

EP 0 220 573 A1

worin A C<sub>1-6</sub>-Alkylen, Het gegebenenfalls heterocyclisch C<sub>1-6</sub>-alkyliertes 2-R-Oxazol-5-yl, 5-R-Oxazol-2-yl, 4-R-Oxazol-2-yl, 2-R-Oxazol-4-yl, 3-R-Isoxazol-5-yl oder 5-R-Isoxazol-3-yl, R durch Halogen, Trifluormethyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, mono- oder disubstituiertes Phenyl oder Thienyl, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, R<sup>3</sup> Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl, oder -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ein 5- oder 6-gliedriger gesättigter heteromonocyclischer, gegebenenfalls ein O- oder S-Atom oder ein zusätzliches N-Atom enthaltender Ring sind, und pharmazeutisch verwendbare Salze der Säuren der Formel I, worin R<sup>3</sup> Hydroxy ist, mit Basen sind gegen Arthritis wirksam.

## Heterocyclische Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft heterocyclische Verbindungen der allgemeinen Formel



I

- 5  
10 worin A C<sub>1-6</sub>-Alkylen,  
Het gegebenenfalls heterocyclisch C<sub>1-6</sub>-alkyliertes 2-R-Oxazol-5-yl, 5-R-Oxazol-2-yl, 4-R-Oxazol-2-yl, 2-R-Oxazol-4-yl, 3-R-Isloxazol-5-yl oder 5-R-Isloxazol-3-yl,  
R durch Halogen, Trifluormethyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkylthio mono-oder disubstituiertes Phenyl oder Thienyl,  
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl,  
15 R<sup>3</sup> Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,  
R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl, oder -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ein 5-oder 6-gliedriger gesättigter heteromonocyclischer, gegebenenfalls ein O-oder S-Atom oder ein zusätzliches N-Atom enthaltender Ring sind, und pharmazeutisch verwendbare Salze der Säuren der Formel I, worin R<sup>3</sup> Hydroxy ist, mit Basen.

Die Erfindung betrifft ferner die obigen Verbindungen als pharmazeutische, insbesondere gegen  
20 Arthritis wirksame Substanzen, ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen; pharmazeutische Präparate auf der Basis dieser Verbindungen und die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von pharmazeutischen Präparate, insbesondere für die Prophylaxe und Behandlung von Krankheiten, wie Arthritis.

Im Rahmen der Erfindung bezieht sich der Ausdruck C<sub>1-6</sub> auf geradkettige oder verzweigte Gruppen mit  
25 1-6, vorzugsweise 1-4 C-Atome. Beispiele von C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -Alkoxy, -Alkylen bzw. -Alkylthiogruppen sind Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, s-Butyl, t-Butyl, Pentyl und Hexyl bzw. Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy und t-Butoxy bzw. Methylen, 1,1-Äthylen, 1,2-Äthylen, 1,3-Propylen und 1,4-Butylen bzw. Methylthio und Äthylthio. Beispiele von Gruppen -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> sind Amino, Methyl- und Äthylamino, Pyrrolidino, Piperazino, Morpholino und Thiamorpholino. Alkylgruppen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> können gleich oder ver-  
30 schieden sein. Falls eine Phenyl- oder Thienylgruppe R zwei Substituenten enthält, können diese gleich oder verschieden sein.

Falls R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> verschieden sind oder A verzweigtes Alkylen ist, enthalten die Verbindungen der Formel I ein asymmetrisches C-Atom und können daher als optisch aktive Verbindungen oder als Racemate vorliegen. Wenn die Verbindungen zwei asymmetrische C-Atome enthalten, können sie als Diastereomere vorliegen. Die Erfindung bezieht sich nicht nur auf die optisch aktiven Enantiomeren sondern auch auf die  
35 Racemate und Diastereomere.

In der Formel I ist A vorzugsweise Methylen, 1,1-Äthylen oder 1,2-Äthylen; Het gegebenenfalls durch C<sub>1-6</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, substituiertes 2-R-Oxazol-5-yl; R Monohalophenyl, insbesondere Monochlorphenyl, wie 4-Chlorphenyl; R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Methyl und R<sup>3</sup> Hydroxy.

40 Im Rahmen der Erfindung sind die 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure und das entsprechende Natriumpropionat besonders bevorzugt.

Bevorzugte Verbindungen sind ferner:

- 2-[[2-(4-Fluorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
2-[[2-(4-Trifluormethylphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
45 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
2-[[5-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
2-[[4-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
2-[[2-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methyl-4-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
2-[[2-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
50 2-[[2-(4-Fluorphenyl)-5-methyl-4-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
2-[[2-(3,4-Dichlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
2-[[2-(3-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
2-Methyl-2-[[4-methyl-2-[4-(methylthio)phenyl]-5-oxazolyl]methoxy]propionsäure,  
2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionamid,

- Aethyl 2-[[2-(4-chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionat,  
 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-äthyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-äthylbuttersäure,  
 2-[2-[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]äthoxy]-2-methylpropionsäure,  
 5 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylbuttersäure und  
 Methyl 2-[[2-(4-chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]-methoxy]-2-methylpropionat.

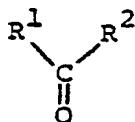
Weitere Beispiele von Verbindungen der Formel I sind:

- 2-[[3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
 2-[[5-(4-Chlorphenyl)-3-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
 10 Methyl 2-[[3-(4-chlorphenyl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionat,  
 2-[2-[3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazolyl]äthoxy]-2-methylpropionsäure,  
 Methyl 2-[[3-(3,4-dichlorphenyl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionat,  
 2-[[3-(3,4-Dichlorphenyl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
 2-[1-[3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazolyl]äthoxy]-2-methylpropionsäure,  
 15 2-[[3-(5-Chlorthien-2-yl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
 2-[[3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionamid,  
 2-[[3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazolyl]methoxy]-N,2-dimethylpropionamid und  
 3-(4-Chlorphenyl)-5-[[1-methyl-1-(piperidinocarbonyl)-ethoxy]methyl]isoxazol.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können dadurch hergestellt werden, dass man

- 20 a) zur Herstellung einer Säure der Formel I, worin R<sup>1</sup> Hydroxy ist, einen Alkohol der allgemeinen  
 Formel  
 Het-A-OH II  
 mit einem Keton der allgemeinen Formel

25



III

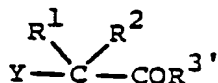
30

worin A, Het, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines tri-oder tetrahalogenierten Alkans und einer starken Base umgesetzt, oder

- b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R<sup>3</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ist, und R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>  
 35 die obige Bedeutung haben, eine Verbindung der allgemeinen Formel  
 Het-A-X IV  
 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

40



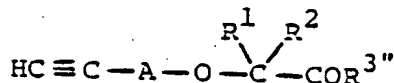
V

- 45 worin A, Het, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die obige Bedeutung haben, eines von X und Y Hydroxy und das andere ein  
 Abgangsatom oder eine Abgangsgruppe und R<sup>3</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ist, und R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die obige  
 Bedeutung haben,

in Gegenwart einer starken Base umgesetzt oder

- c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin Het 3-R-Isoxazol-5-yl und R<sup>3</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ist,  
 50 eine Verbindung der allgemeinen Formel  
 R-C≡N→O VI  
 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

55



## VII

worin R, A, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und R<sup>3</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ist, umgesetzt oder

d) zur Herstellung einer Säure der Formel I, worin R<sup>3</sup> Hydroxy ist, eine Verbindung der Formel I, worin R<sup>3</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ist, hydrolysiert oder

e) zur Herstellung eines Esters der Formel I, worin R<sup>3</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ist, eine Verbindung der Formel I, worin R<sup>3</sup> Hydroxy ist, verestert oder

f) zur Herstellung eines Amids der Formel I, worin R<sup>3</sup> eine Gruppe -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ist, und R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die obige Bedeutung haben, eine Verbindung der Formel I, worin R<sup>3</sup> Hydroxy oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ist, amidiert und

g) gewünschtenfalls eine Säure der Formel I, worin R<sup>3</sup> Hydroxy ist, in ein pharmazeutisch verwendbares Salz mit einer Base umwandelt.

Beispiele von tri- und tetrahalogenierten Alkanen für die Verfahrensvariante a) sind Bromoform, Jodoform, Tetrachlor- oder Tetrabromkohlenstoff und insbesondere Chloroform. Die starke Base kann z.B. ein Alkalimetallhydroxid, wie Kalium- oder Natriumhydroxid sein. Die Base wird vorzugsweise in fester Form, z.B. als Pulver verwendet. Die Reaktion kann man in einem organischen Lösungsmittel, zweckmässig in überschüssigem Keton der Formel III, bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise unter Rückfluss durchführen.

Das Abgangsatom oder die Abgangsgruppe X oder Y in einer Verbindung der Formel IV oder V in der Verfahrensvariante b) kann z.B. ein Halogen wie Chlor oder Brom, ein Alkansulfonat oder ein aromatisches Sulfonat, wie Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat sein. Die Reaktion in der Verfahrensvariante b) kann man in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, wie einem aromatischen, gegebenenfalls halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Benzol, Toluol oder Chlorbenzol, oder vorzugsweise Dimethylformamid - (DMF) durchführen. Als starke Base kann man z.B. ein Alkalimetall oder ein Alkalimetallhydrid, wie Natrium oder Kalium, Natriumhydrid oder Kaliumhydrid verwenden. Die Reaktion kann man bei einer Temperatur bis zur Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, zweckmässig bei Raumtemperatur durchführen.

Die Reaktion in der Verfahrensvariante c) kann man in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem aliphatischen oder cyclischen Aether, z.B. Diäthyläther, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan durchführen. Die Reaktion wird zweckmässig bei niedriger Temperatur, z.B. zwischen 0 und 10°C, vorzugsweise bei etwa 5°C, durchgeführt.

Die Hydrolyse nach Verfahrensvariante d) kann man in an sich bekannter Weise durchführen, z.B. mit einer Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid, in einem Lösungsmittel, wie einem Alkanol, z.B. Methanol oder Äthanol, und bei Raumtemperatur.

Die Veresterung nach der Verfahrensvariante e) kann man in an sich bekannter Weise, z.B. mit einem Diazoalkan, wie Diazomethan, oder mit einem Alkohol, wie Methanol oder Äthanol, in Gegenwart einer starken Säure, wie einer Halogenwasserstoffsäure, z.B. Salzsäure, oder einer Sulfonsäure, z.B. p-Toluolsulfonsäure, durchführen. Man kann auch eine Verbindung der Formel I, worin R<sup>3</sup> Hydroxy ist, in an sich bekannter Weise in ein reaktionsfähiges Derivat davon, wie einem Säurehalogenid oder Säureanhydrid, z.B. das Säurechlorid, umwandeln und letzteres mit einem Alkohol umsetzen.

Die Amidierung nach der Verfahrensvariante f) kann man in an sich bekannter Weise durchführen, z.B. durch Umsetzung einer Verbindung der Formel I, worin R<sup>3</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ist, oder eines der oben erwähnten reaktionsfähigen Derivate einer Säure der Formel I, worin R<sup>3</sup> Hydroxy ist, mit einer Verbindung der Formel HNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, z.B. mit Ammoniak, einem Mono- oder Di(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amin oder einem gesättigten heteromonocyclischen Amin.

Nach der Verfahrensvariante g) kann man die Säuren der Formel I in Salze, z.B. in Alkali- oder Erdalkalimetallsalze, wie Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Magnesiumsalze, in Ammoniumsalze oder in Salze mit organischen Aminen, wie Dicyclohexylamin, überführen, z.B. durch Umsetzung der besagten Säure mit einer Base.

Ein Racemat der Formel I kann in die optischen Isomeren aufgetrennt werden. Zum Beispiel kann man ein Racemat der Formel I, worin R<sup>3</sup> Hydroxy ist, mit einer optisch aktiven Base wie (+)- oder (-)-Ephedrin, - (+)- oder (-)-α-Methylbenzylamin, behandeln, die optisch aktiven Salze, z.B. durch fraktionierte Kristallisation trennen und gewünschtenfalls die optisch einheitlichen Verbindungen in an sich bekannter Weise aus diesen Salzen isolieren. Alternativ kann man optisch aktive Ausgangsmaterialien einsetzen.

Die Ausgangsmaterialien sind bekannt oder Analoga von bekannten Verbindungen und können in Analogie zu letzteren, wie in den Beispielen beschrieben, hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I und die pharmazeutisch verwendbaren Salze der Säuren der Formel I, worin R<sup>2</sup> Hydroxy ist, mit Basen haben antiarthritische Wirksamkeit, was wie folgt demonstriert werden kann:

- 5 Weiblichen Ratten, bei denen eine Pfotenentzündung erzeugt worden war, wurde die Testverbindung während 15 Tagen oral verabreicht. Die Aktivität ist in der nachfolgenden Tabelle als mittlerer Unterschied zwischen den Pfotenvolumina während und vor der Verabreichung der Testverbindung angegeben.

10 Tabelle

15	Produkt des Beispiels Nr.	Dosis in mg/kg/Tag	Mittlerer Unterschied zwischen den Pfotenvolumina am 11. und am 1. Tag (ml)
20			
25	1	50	-0.29 ± 0.05
	8	100	-0.44 ± 0.11
	10	100	-0.47 ± 0.06
30	Kontrolle	-	+0.13 ± 0.12

- 35 Die Verbindungen der Formel I und die pharmazeutisch verwendbaren Salze der Säuren der Formel I, worin R<sup>2</sup> Hydroxy ist, mit Basen können als Medikamente, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden. Man kann diese oral, z.B. in Form von Tabletten, Dragées, Hart- oder Weichkapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen verabreichen. Die Verabreichung kann auch rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder parenteral, z.B. in Form von Injektionen durchgeführt werden.

- 40 Solche Medikamente können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, in dem man eine oder mehrere der erfindungsgemässen Verbindungen und gegebenenfalls ein oder mehrere weitere therapeutisch aktive Verbindungen zusammen mit einem oder mehreren therapeutisch inerten Excipientien in eine galenische Verabreichungsform bringt. Beispiele von inerten anorganischen oder organischen Trägern für Tabletten, Dragées und Hartgelatine kapseln sind Laktose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder ihre Salze. Beispiele von Trägern für Weichgelatine kapseln sind pflanzliche Öle, Wachse, Fette, halbfeste oder flüssige Polyole. Je nach der Natur der Aktivsubstanz erübrigt sich jedoch der Träger bei Weichgelatine kapseln. Beispiele von Trägern für die Herstellung von Lösungen und Sirupen sind Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker oder Glukose. Beispiele von Trägern für Injektionslösungen sind Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin oder pflanzliche Öle. Beispiele von Trägern für Suppositorien sind in der Natur vorkommende oder behandelte Öle, Wachse, Fette, halbflüssige oder flüssige Polyole. Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Überzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Bei oraler Verabreichung beträgt die Tagesdosis etwa 50 bis 2500 mg.

## Beispiel 1

6,9 g (30,8 mMol) 2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolmethanol wurden mit 6,2 g (155 mMol) pulverförmiges Natriumhydroxid in 45 ml Aceton vermischt und die Suspension wurde unter Rückfluss erhitzt. Dann wurden 4,9 g (41,1 mMol) Chloroform in 10 ml Aceton zugetropft und die Suspension wurde 4 Stunden bei Rückflusstemperatur erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand zwischen 150 ml Diäthyläther und 400 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diäthyläther extrahiert. Die wässrige Phase wurde auf pH 2 mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und dreimal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanextrakte wurden getrocknet, filtriert und eingedampft. Man erhielt 3,7 g rohes Produkt und nach Umkristallisieren aus Aethylacetat 3,1 g (32,5%) 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 166-167°C.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

a) Eine Lösung von 15,65 g 4-Chlorbenzoesäure in 20 ml DMF wurde unter Rühren einer Suspension von 5,3 g wasserfreiem Natriumcarbonat in 80 ml DMF zugetropft. Die Suspension wurde eine Stunde bei 80°C erhitzt und eine Lösung von 16,46 g Aethyl-2-chloracetoacetat in 10 ml DMF wurde zugesetzt. Die Suspension wurde 6 Stunden bei 80°C erhitzt und dann über Nacht abkühlen gelassen. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand zwischen 400 ml Wasser und 300 ml Diäthyläther verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt und zweimal mit 300 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und filtriert und das Lösungsmittel wurde abgedampft, wobei man 26,86 g (94%) Aethyl 2-(4-chlorbenzoyloxy)-3-oxobutyrat erhielt.

b) 19,6 g konzentrierte Schwefelsäure wurde zu 90 g bei 10°C gehaltenem Formamid getropft. 26,8 g des Produktes von a) wurden zugesetzt und die Lösung wurde unter Rühren 2 Stunden auf 140°C erhitzt. Die abgekühlte Suspension wurde zwischen 400 ml Wasser und 300 ml Diäthyläther verteilt. Die organische Phase wurde zweimal mit 200 ml 1N Salzsäure und einmal mit 200 ml Wasser gewaschen und dann filtriert. Die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde auf Silicagel mit 20 Vol.% Aethylacetat in Hexan chromatographiert. Nach Abdampfen des Eluats erhielt man 13,3 g (50%) Aethyl 2-(4-chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolcarboxylat, Smp. 80-180°C.

c) 9,3 g des Produktes von b) wurden in 40 ml trockenem THF gelöst und die Lösung wurde zu einer Suspension von 1,75 g LiAlH<sub>4</sub> in 60 ml trockenem THF bei 0°C unter Rühren getropft. Die Suspension wurde eine Stunde bei 0°C und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Ueberschüssiges LiAlH<sub>4</sub> wurde durch Zusatz einer gesättigten Natriumsulfatlösung, gefolgt von 100 ml verdünnter Schwefelsäure zerstört. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Chlorform/Hexan umkristallisiert und man erhielt 6,44 g (82%) 2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolmethanol, Smp. 135°C.

## Beispiel 2

Analog Beispiel 1 erhielt man aus 8,5 g (41,1 mMol) 2-(4-Fluorphenyl)-4-methyl-5-oxazolmethanol, Smp. 136°C, nach Umkristallisieren aus Aethylacetat 3,5 g (29%) 2-[[2-(4-Fluorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 166,5-167,5°C.

## Beispiel 3

Analog Beispiel 1 erhielt man aus 13,5 g (57,9 mMol) 2-(4-Trifluormethylphenyl)-4-methyl-5-oxazolmethanol, Smp. 141-142°C, nach Umkristallisieren aus Aethylacetat 5,67 g (28,5%) 2-[[2-(4-Trifluormethylphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 156-157°C.

## Beispiel 4

Analog Beispiel 1 erhielt man aus 4,25 g (20,3 mMol) 2-(4-Chlorphenyl)-5-oxazolmethanol nach Umkristallisieren aus Aethylacetat 2,2 g (36,6%) 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 151,5-153°C.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

13,8 ml einer 2,42M Lösung von n-Butyllithium in Hexan wurden zu einer Lösung von 6 g 2-(4-Chlorphenyl)oxazol in 60 ml trockenem THF bei -60°C unter Argon getropft. Die Suspension wurde auf -40°C erwärmt und dann wurden 6,9 g Paraformaldehyd in 50 ml trockenem THF zugesetzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde gerührt. Dem Gemisch wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugesetzt und die entstandene Suspension wurde zwischen 300 ml Wasser und 200 ml Dichlormethan verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und filtriert und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde auf Silicagel mit 70 Vol.% Äthylacetat in Hexan chromatographiert. Das Eluat wurde zu 4,25 g 2-(4-Chlorphenyl)-5-oxazolmethanol, Smp. 115-116°C eingedampft.

#### Beispiel 5

Analog Beispiel 1 erhielt man aus 7,2 g (34,4 mMol) 5-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolmethanol, nach Umkristallisieren aus Äthylacetat 1,4 g (14%) 2-[[5-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 143-146°C. Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

a) 12,78 g N-[(4-Chlorbenzoyl)methyl]-2-äthoxyacetamid wurden in 32,5 ml konzentrierter Schwefelsäure unter Rühren und Abkühlen gelöst. Das Gemisch wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gehalten, dann auf 600 ml Eiswasser geschüttet und dreimal mit 150 ml Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden in 100 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, dann getrocknet, filtriert und zu 10,55 g (89%) 5-(4-Chlorphenyl)-2-äthoxymethyloxazol eingedampft.

b) 7,5 ml konzentrierte Schwefelsäure wurden einer Suspension von 1,4 g des Produktes von a) in 4,5 ml Wasser unter Abkühlen zugesetzt. Die entstandene Lösung wurde 4 Stunden unter Rühren bei 140°C erhitzt, dann abgekühlt und auf 140 ml Eiswasser geschüttet. Das Gemisch wurde dreimal mit 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 50 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach Umkristallisieren aus Toluol erhielt man 0,8 g (64%) 5-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolmethanol, Smp. 100-103,5°C.

30

#### Beispiel 6

Analog Beispiel 1 erhielt man aus 16 g (76 mMol) 4-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolmethanol nach Umkristallisieren aus Toluol, 8,85 g (39%) 2-[[4-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 115,5-118°C.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

a) 40 g konzentrierte Schwefelsäure wurden unter Rühren zu 150 g bei 10°C gehaltenem Formamid getropft. Nach Zusatz von 50 g (4-Chlorphenyl)methyläthoxyacetat wurde die Lösung 2 Stunden unter Rühren bei 140°C erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt, auf 2 l Wasser gegossen durch Zusatz von konzentrierter Salzsäure auf pH 1 gestellt und einmal mit 500 ml und zweimal mit 250 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten Toluolextrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mit 700 ml heissem Petroläther (s.p. 60-80°C) extrahiert. Die Lösung wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 150 ml heissem Petroläther (s.p. 40-60°C) wieder gelöst. Nach Kühlung in Aceton/CO<sub>2</sub> wurde das Produkt abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 21,7 g (47%) 4-(4-Chlorphenyl)-2-äthoxymethyloxazol.

b) 181 ml einer 1M Lösung von Bortrichlorid in Dichlormethan wurden unter Rühren zu einer Lösung von 21,5 g 4-(4-Chlorphenyl)-2-äthoxymethyloxazol in 100 ml Dichlormethan getropft. Die Temperatur des Gemisches wurde unterhalb von 10°C gehalten. Danach wurde das Gemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 500 ml Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach Umkristallisieren des Rückstandes aus Toluol erhielt man 15,7 g (83%) 4-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolmethanol, Smp. 68-170,5°C.

55



## Beispiel 7

Analog Beispiel 1 erhielt man aus 23,15 g (90 mMol) 2-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methyl-4-oxazolmethanol nach Umkristallisieren aus Toluol 8,0 g (26%) 2-[[2-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methyl-4-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 146-147°C.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

a) 34,8 g 4-Trifluormethylbenzaldehyd und 20,2 g 2,3-Butandionmonoxim wurden in 100 ml Eisessig gelöst und das Gemisch wurde unter Rühren bei Raumtemperatur mit Chlorwasserstoff gesättigt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann mit einem Ueberschuss an wasserfreiem Diäthyläther behandelt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit wasserfreiem Diäthyläther gewaschen und getrocknet. Man erhielt 50 g (86%) 2-(4-Trifluormethylphenyl)-4,5-dimethyloxazol-N-oxid-hydrochlorid, Smp. 175-177°C (Zersetzung).

b) 50 g des Produktes von a) wurden einer Suspension von 14 g wasserfreiem Natriumacetat in 100 ml Essigsäureanhydrid zugesetzt, das Gemisch wurde gerührt und dann 4 Stunden bei 140°C erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt und der Niederschlag abfiltriert und mit Toluol gewaschen. Die vereinigten organischen Lösungen wurden konzentriert und der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan und überschüssigem 2N Natriumcarbonat verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet, durch Silicagel filtriert und konzentriert. Man erhielt 30 g (60%) 4-Acetoxymethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-5-methyloxazol.

c) 30 g des obigen Esters wurden in 400 ml Äthanol gelöst und die Lösung wurde mit 300 ml 2N Natriumhydroxid behandelt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann konzentriert und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und zweimal mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und konzentriert. Man erhielt 23 g (90%) rohes 2-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methyl-4-oxazolmethanol, das nach Umkristallisieren aus Cyclohexan in Gegenwart von Aktivkohle bei 98-99°C schmolz.

## Beispiel 8

Analog Beispiel 1 erhielt man aus 11,2 g (50 mMol) 2-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-oxazolmethanol, Smp. 130-131°C, nach Umkristallisieren aus Toluol 2,7 g (17,4%) 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 123-124°C.

Das Ausgangsmaterial wurde entweder analog Beispiel 1c) aus 2-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-oxazolcarbonsäure oder analog Beispiel 7b) und c) aus 2-(4-Chlorphenyl)-4,5-dimethyloxazol-N-oxid hergestellt.

## Beispiel 9

Analog Beispiel 1 erhielt man aus 6,5 g (31,4 mMol) 2-(4-Fluorphenyl)-5-methyl-4-oxazolmethanol nach Umkristallisieren aus Toluol 1,5 g (17%) 2-[[2-(4-Fluorphenyl)-5-methyl-4-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 118-120°C.

Das Ausgangsmaterial, Smp. 153-155°C, wurde analog Beispiel 8 ausgehend von 2-(4-Fluorphenyl)-5-methyl-4-oxazolcarbonsäure oder durch Umwandlung des 2-(4-Fluorphenyl)-4,5-dimethyloxazol-N-oxids in Essigsäureanhydrid gefolgt von wässrig-alkoholischer alkalischer Hydrolyse.

## Beispiel 10

Eine Lösung von 1,55 g (13,2 mMol) Methyl-2-hydroxy-2-methylpropionat in 4 ml DMF wurde unter Rühren einer Suspension von 0,53 g (13,2 mMol) zu einer Dispersion von 60% NaH in Mineralöl in 8 ml trockenem DMF getropft. Die Lösung wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann einer Lösung von 2 g (9,4 mMol) 2-(4-Chlorphenyl)-4-chlormethyloxazol (das wie beschrieben im britischen Patent Nr. 1,139,940 hergestellt wurde) in 4 ml trockenem DMF bei 0°C unter Argon zugesetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann wurden 2 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugesetzt. Der grösste Teil des Lösungsmittels wurde abgedampft und der Rückstand zwischen 100 ml Diäthyläther und 100 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit 100 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Die organische Lösung wurde filtriert und eingedampft. Man erhielt, 2,7

g Feststoff, das in 100 ml Äthanol gelöst und mit 0,4 g (10 mMol) Natriumhydroxid in 5 ml Wasser versetzt wurde. Die Lösung wurde unter Rückfluss erhitzt, dann abgekühlt und der grösste Teil des Lösungsmittels wurde abgedampft. Der feste Rückstand wurde in 400 ml Wasser gelöst und zweimal mit 100 ml Diäthyläther extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 angesäuert und dreimal mit 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet, 5 filtriert und zu einem Feststoff eingedampft. Dieses wurde aus Äthylacetat umkristallisiert und man erhielt 1,6 g (57%) 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-oxazoly]methoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 144,5-145°C.

#### 10 Beispiel 11

3,57 g (37 mMol) Triäthylamin in 30 ml trockenem DMF wurden unter Rühren und Abkühlen auf 10°C zu einer Lösung von 6,33 g (33,3 mMol) 4-Chlorbenzol-N-hydroxycarboximidoylchlorid in 60 ml trockenem DMF getropft. Nach einer Stunde bei 20°C wurde die erhaltene Lösung von 4-Chlorbenzonitriloxid in 15 Wasser gegossen und abfiltriert. Der feuchte Feststoff wurde in 150 ml Diäthyläther gelöst und zweimal mit 10 g Molekularsieb getrocknet. Die ätherische Lösung wurde filtriert und bei 5°C mit 6,56 g (36,6 mMol) Methyl-2-propynyloxy-2-methylpropionat in 25 ml Diäthyläther versetzt. Nach 24 Stunden wurde der Diäthyläther entfernt und das Produkt wurde auf 220 g Silicagel mit Hexan/Äthylacetat (4:1) und dann Hexan/Äthylacetat (2:1) chromatographiert. Man erhielt 4,67 g Methyl 2-[[3-(4-chlorphenyl)-5-isoxazoly]methoxy]-2-methylpropionat in Form eines farblosen Oels von 99% Reinheit. 20

Das Ausgangsmethylpropionat wurde wie folgt hergestellt:

55 g Methyl 2-hydroxy-2-methylpropionat in 400 ml trockenem DMF wurden unter Rühren zu 14 g einer Dispersion von Natriumhydrid in 200 ml trockenem DMF getropft. Nach 3 Stunden bei 20°C wurden 62,5 g Propargylbromid (in Form einer 80%-igen Toluollösung) in 200 ml DMF unter Rühren unterhalb von 25°C 25 zugesetzt. Nach 17-stündigem Rühren wurde das Gemisch auf Eis gegossen und mit Toluol extrahiert. Die Toluolphase wurde eingedampft und der Rückstand bei 80°C/15 mmHg destilliert. Man erhielt 26,8 g - (41%) Methyl-2-propynyloxy-2-methylpropionat.

#### 30 Beispiel 12

1,3 ml 1N Natriumhydroxid wurden 0,31 g (1,0 mMol) Methyl-2-[[3-(4-chlorphenyl)-5-isoxazoly]methoxy]-2-methylpropionat in 10 ml Methanol zugesetzt. Nach 64 Stunden bei 20°C wurde das Methanol abgedampft und das Produkt durch Ansäuern mit 2N Salzsäure und Extraktion mit Diäthyläther isoliert. 35 Nach Kristallisieren aus Toluol/Hexan erhielt man 0,17 g (58%) 2-[[3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazoly]methoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 130-134°C.

#### Beispiel 13

40

Analog Beispiel 1 erhielt man aus 5 g (24 mMol) 5-(4-Chlorphenyl)-3-isoxazolmethanol nach Umkristallisieren aus Toluol/Hexan 1,06 g (15%) 2-[[5-(4-Chlorphenyl)-3-isoxazoly]methoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 115-118°C.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

45 a) 4,75 g Äthyl-5-(4-chlorphenyl)-3-isoxazolcarboxylat, Smp. 124-126°C (hergestellt wie beschrieben in J. Het. Chem., 19, 1982, 557) wurden in 30 ml Diäthyläther unter einer Stickstoffatmosphäre gelöst. Eine Aufschlämmung von 1,05 g Lithiumborhydrid in 5 ml Diäthyläther wurde zugetropft. Das Gemisch wurde 15 Minuten bei 20°C gerührt und dann 3,5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde dann in Eiswasser gegossen und mit Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden getrocknet, 50 filtriert und eingedampft. Nach Umkristallisieren des Rückstandes aus Toluol erhielt man 2,8 g (71%) 5-(4-Chlorphenyl)-3-isoxazolmethanol, Smp. 93-95°C.

#### Beispiel 14

55

Analog Beispiel 1 erhielt man aus 5 g (22,4 mMol) 3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazoly-2-äthanol nach Umkristallisieren aus Äthylacetat/Hexan 0,9 g (13%) 2-[2-[3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazoly]äthoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 98-100°C.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

- 5 5,05 g Triäthylamin in 20 ml Diäthyläther wurden bei -10°C zu einer Lösung von 3,86 g 3-Butyn-1-ol und 9,50 g 4-Chlorbenzol-N-hydroxycarboximidoylchlorid in 200 ml trockenem Diäthyläther getropft. Nach 3 Stunden wurde das Reaktionsgemisch filtriert, das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand aus Aethylacetat/Hexan umkristallisiert. Man erhielt 6,15 g (55%) 3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazoly-2-äthanol, Smp. 65,5-67,5°C nach Kristallisieren aus Aethylacetat.

#### Beispiel 15

- 10 2,02 g (0,02 Mol) Triäthylamin in 20 ml Diäthyläther wurden bei -10°C zu einer Lösung von 4,49 g - (0,02 Mol) 3,4-Dichlorbenzol-N-hydroxycarboximidoylchlorid in 90 ml trockenem Diäthyläther getropft. Nach 0,5 Stunden bei -5 bis -10°C wurden 4,004 g (0,022 Mol) Methyl-2-propynyloxy-2-methylpropionat zugesetzt und das Gemisch wurde 48 Stunden bei -5°C gehalten. Das Gemisch wurde filtriert, das Filtrat  
15 eingedampft und der Rückstand auf 150 g Silicagel mit Hexan/Aethylacetat (4:1) chromatographiert. Man erhielt 6 g (87%) reines Methyl-2-[[3-(3,4-dichlorphenyl)-5-isoxazoly]methoxy]-2-methylpropionat in Form eines Oels.  
Mikroanalyse für  $C_{15}H_{13}Cl_2NO_4$ :  
Berechnet: C: 52,34; H: 4,39; N: 4,07%  
20 Gefunden: C: 52,57; H: 4,38; N: 4,15%.

#### Beispiel 16

- 25 Analog Beispiel 12 erhielt man aus 1,88 g (5 mMol) Methyl-2-[[2-(3,4-dichlorphenyl)-5-isoxazoly]methoxy]-2-methylpropionat nach Umkristallisieren aus Aethylacetat 1,11 g (69%) 2-[[3-(3,4-Dichlorphenyl)-5-isoxazoly]methoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 129-131°C.

#### 30 Beispiel 17

- Analog Beispiel 1 erhielt man aus 5 g (22,4 mMol) 3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazoly-1-äthanol nach Umkristallisieren aus Aethylacetat/Hexan 0,7 g (10%) 2-[1(RS)-[3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazoly]äthoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 141-143°C.

- 35 Diese (RS)-Säure wurde wie folgt aufgetrennt:

- Ein Gemisch von 6,18 g (200 mMol) der (RS)-Säure und 3,32 g (200 mMol) (+)-Ephedrin wurde aus 20 ml Isopropanol umkristallisiert. Die Kristalle wurden sechsmal aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhielt reines (-)-Ephedrinsäuresalz. Dieses wurde zwischen 2N Salzsäure und Diäthyläther verteilt. Der Ätherextrakt wurde getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach Umkristallisieren aus Aethylacetat/Hexan erhielt man  
40 (-)-2-[1-[3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazoly]äthoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 121-125°C,  $[\alpha]_{D_{20}} = -96,1^\circ$  (c = 1% in Äthanol).

Analog, jedoch unter Verwendung von (-)-Ephedrin erhielt man (+)-2-[1-[3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazoly]äthoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 120-124°C,  $[\alpha]_{D_{20}} = +94,7^\circ$  (c = 1% in Äthanol).

- 45 Das Ausgangsmaterial wurde analog Beispiel 14 aus 1,93 g 3-Butyn-2-ol hergestellt. Nach Umkristallisieren aus Methylcyclohexan erhielt man 3,82 g (88%) 3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazoly-1-äthanol, Smp. 63-65°C.

#### Beispiel 18

- 50 Ein Gemisch von 4,9 g (25 mMol) 5-Chlorthiophen-N-hydroxycarboximidoylchlorid und 4,54 g (27 mMol) Methyl-2-propynyloxy-2-methylpropionat in 180 ml trockenem Diäthyläther wurde mit einer Lösung von 2,53 g (25 mMol) Triäthylamin in 20 ml trockenem Diäthyläther unter Stickstoff unter Rühren behandelt. Nach 3 Tagen bei 20°C wurde das Gemisch filtriert und die Filtrate wurden eingedampft. Man erhielt 6,6 g  
55

rohes Methyl-2-[[3-(5-chlorthien-2-yl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionat, wovon 6,3 g wie im Beispiel 12 beschrieben hydrolysiert wurden. Man erhielt nach Kristallisieren aus Aethylacetat/Hexan 2,1 g (28%) 2-[[3-(5-Chlorthien-2-yl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 128-130°C.

5

#### Beispiel 19

1,3 g Oxalylchlorid wurden zu 3 g (100 mMol) 2-[[3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure in 100 ml Diäthyläther getropft. Nach 4 Stunden bei 20°C wurde der Diäthyläther abgedampft, das Säurechlorid in 75 ml THF aufgenommen und einer mit Ammoniakgas gesättigten THF-Lösung zugesetzt. Nach 1,5 Stunden wurde der Niederschlag abfiltriert, die Filtrate wurden eingedampft und die erhaltenen 2,46 g (82%) 2-[[3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionamid aus Aethanol kristallisiert, Smp. 154-155°C.

15

#### Beispiel 20

Analog Beispiel 19 erhielt man unter Verwendung von Methylamin in trockenem Diäthyläther 2-[[3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazolyl]methoxy]-N,2-dimethylpropionamid, Smp. 93-94°C nach Kristallisieren aus Aethylacetat.

20

#### Beispiel 21

Analog Beispiel 19 erhielt man unter Verwendung von Piperidin in trockenem Diäthyläther 3-(4-Chlorphenyl)-5-[[1-methyl-1-(piperidinocarbonyl)äthoxy]methyl]isoxazol, Smp. 239-242°C nach Kristallisieren aus Aethylacetat/Hexan.

25

#### Beispiel 22

Analog Beispiel 1 erhielt man aus 5,17 g (20 mMol) 2-(3,4-Dichlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolmethanol, Smp. 158-159°C, nach Umkristallisieren aus Aethylacetat/Hexan 1,69 g (24,6%) 2-[[2-(3,4-Dichlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 130-131°C.

30

#### Beispiel 23

Analog Beispiel 1 erhielt man aus 4,6 g (20,6 mMol) 2-(3-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolmethanol, Smp. 123°C, nach Umkristallisieren aus Aethylacetat/Hexan 1,2 g (18,8%) 2-[[2-(3-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 117°C.

35

#### Beispiel 24

Analog Beispiel 1 erhielt man aus 5 g (21,3 mMol) 4-Methyl-2-[4-(methylthio)phenyl]-5-oxazolmethanol, Smp. 130°C, nach Umkristallisieren aus Aethylacetat/Hexan 0,4 g (6%) 2-Methyl-2-[[4-methyl-2-[4-(methylthio)phenyl]-5-oxazolyl]methoxy]propionsäure, Smp. 128°C.

45

#### Beispiel 25

Einer Lösung von 4,44 g (14,5 mMol) 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure in 40 ml Dichlormethan wurden ein Tropfen DMF und 1,96 g (16 mMol) Thionylchlorid zugesetzt. Das Gemisch wurde 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Lösung des entstandenen Säurechlorids wurde unter Rühren 70 ml einer Ammoniumhydroxidlösung (spezifisches Gewicht 1,880) und Eis zugesetzt. Nach 16 Stunden Rühren wurde die Suspension mit 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und zweimal mit 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase

50

55

wurde getrocknet und filtriert und das Lösungsmittel abgedampft. Nach Umkristallisieren aus Aethylacetat erhielt man 2,2 g (49%) 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy] -2-methylpropionamid, Smp. 177-178°C.

5

#### Beispiel 26

Einer Lösung von 4,44 g (14,5 mMol) 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy] -2-methylpropionsäure in 40 ml trockenem Dichlormethan wurden ein Tropfen DMF und 1,9 g (16 mMol) Thionylchlorid zugesetzt. Das Gemisch wurde 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. 70 ml Aethanol wurden unter Rühren der erhaltenen Säurechloridlösung bei 0°C zugesetzt und das Gemisch wurde 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand auf Silicagel mit 17 Vol.% Aethylacetat in Hexan chromatographiert. Nach Abdampfen des Eluats erhielt man 2,8 g (57,2%) Aethyl 2-[[2-(4-chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionat, Smp. 75-76°C.

15

#### Beispiel 27

Analog Beispiel 1 erhielt man aus 2 g (8,4 mMol) 2-(4-Chlorphenyl)-4-äthyl-5-oxazolmethanol, Smp. 135-136°C (hergestellt aus 4-Chlorbenzoesäure und Aethyl-2-chlor-3-oxopentanoat), nach Umkristallisieren aus Aethylacetat/Hexan 1,09 g (40%) 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-äthyl -5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 133,5-134,5°C.

#### Beispiel 28

Eine Lösung von 0,8 g (5,5 mMol) Methyl-2-hydroxy-2-äthylbutyrat in 2 ml Dimethoxyäthan wurde unter Rühren zu einer Suspension von 0,24 g (6 mMol) einer Dispersion von 60% Natriumhydrid in Mineralöl in 4 ml trockenem Dimethoxyäthan getropft. Die Lösung wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann wurde eine Lösung von 1,21 g (5 mMol) 2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-chlormethyloxazol in 5 ml trockenem Dimethoxyäthan zugesetzt. Ein Kristall Natriumjodid wurde zugesetzt und das Gemisch über Nacht unter einer Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei 65°C erhitzt und nach Abkühlen wurden 2 ml Wasser zugesetzt. Der grösste Teil des Lösungsmittels wurde abgedampft und der Rückstand zwischen 100 ml Diäthyläther und 100 ml Wasser aufgetrennt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit 50 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Filtrieren wurde das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit 25 ml Aethanol, 0,3 g (7,5 mMol) Natriumhydroxid und 10 ml Wasser vermischt. Die Lösung wurde 40 Minuten am Rückfluss erhitzt, abgekühlt und der grösste Teil des Lösungsmittels abgedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Wasser gelöst und zweimal mit 100 ml Diäthyläther extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 angesäuert und dreimal mit 35 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet, filtriert und eingedampft. Man erhielt nach Umkristallisieren aus Aethylacetat/Hexan 0,6 g (33%) 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy] -2-äthylbuttersäure, Smp. 157°C.

#### Beispiel 29

Analog Beispiel 1 erhielt man aus 5,5 g (23 mMol) 2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-(2-hydroxyäthyl)oxazol (hergestellt wie beschrieben in Acta Pharmaceutica Suecica, 4(S), 1967, 269-280), nach Umkristallisieren aus Aethylacetat/Hexan 0,4 g (5,2%) 2-[2-[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]äthoxy] -2-methylpropionsäure, Smp. 114-115°C.

55

## Beispiel 30

Analog Beispiel 1 erhielt man unter Verwendung von Aethylmethylketon aus 3,5 g (15,6 mMol) 2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolmethanol nach Umkristallisieren aus Toluol 0,47 g (9,27%) 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylbuttersäure, Smp. 143-144°C.

## Beispiel 31

Analog Beispiel 10 erhielt man aus 5,2 g (21,5 mMol) 2-(4-Chlorphenyl)-5-chlormethyl-4-methyloxazol - [aus 2-(4-Chlormethyl)-4-methyl-5-oxazolmethanol hergestellt wie beschrieben im britischen Patent Nr. 1,139,940], 7 g eines Gemisches von Methyl-2-[[2-(4-chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionat und 2-(4-Chlorphenyl)-5-methoxymethyl-4-methyloxazol in einem Verhältnis von etwa 5:1. Nach Hydrolyse des Gemisches mit einem Ueberschuss an wässrig-äthanolischem Natriumhydroxid erhielt man analog Beispiel 10 4,0 g (60%) 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure, Smp. 166-167°C das mit dem Produkt von Beispiel 1 identisch war.

In einer Variante wurde das obige Gemisch auf Silicagel mit 30 Vol.% Aethylacetat in Hexan chromatographiert. Nach Abdampfen des Eluats aus den homogenen Fraktionen gefolgt durch Umkristallisieren des Rückstandes aus Hexan erhielt man 5,0 g (72%) Methyl 2-[[2-(4-chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionat, Smp. 88-90°C.

## Beispiel 32

Aethyl 2-hydroxy-2-methylpropionat wurde mit 2-(4-Chlorphenyl)-5-chlormethyl-4-methyloxazol analog Beispiel 16 umgesetzt. Das Produkt wurde wie beschrieben im Beispiel 31 (2. Absatz) chromatographiert. Man erhielt nach Umkristallisieren aus Hexan, Aethyl-2-[[2-(4-chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionat, Smp. 71-73°C das identisch mit dem Produkt von Beispiel 26 war.

30

## Beispiel 33

10,0 ml einer 1M Natriumisopropoxydlösung in Isopropanol wurden einer warmen Lösung von 3,09 g - (10 mMol) 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure in 30 ml Isopropanol unter Rühren zugesetzt und das Gemisch wurde abgekühlt. Man erhielt 3,0 g (90%) Natrium-2-[[2-(4-chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionat, Smp. 277-278°C.

Die folgenden Beispiele illustrieren pharmazeutische Präparate auf der Basis einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes davon mit einer Base.

40

## Beispiel A

In an sich bekannter Weise wurden Tabletten folgender Zusammensetzung hergestellt:

45

<u>Bestandteil</u>	<u>pro Tablette</u>
Wirkstoff	50 mg
Laktose	120 mg
Maisstärke	75 mg
Talk	4 mg
Magnesiumstearat	<u>1 mg</u>
Gesamtgewicht der Tablette	250 mg

55

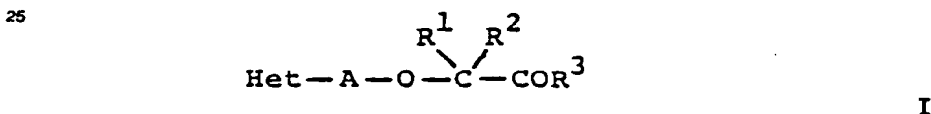
## Beispiel B

5 In an sich bekannter Weise wurden Kapseln folgender Zusammensetzung hergestellt:

<u>Bestandteil</u>	<u>pro Kapsel</u>
10 Wirkstoff	100 mg
Laktose	150 mg
Maisstärke	20 mg
15 Talk	<u>5 mg</u>
Gesamtgewicht für eine Kapsel 275 mg	

## 20 Ansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



30 worin A C<sub>1-6</sub>-Alkylen,  
 Het gegebenenfalls heterocyclisch C<sub>1-6</sub>-alkyliertes 2-R-Oxazol-5-yl, 5-R-Oxazol-2-yl, 4-R-Oxazol-2-yl, 2-R-Oxazol-4-yl, 3-R-Isoxazol-5-yl oder 5-R-Isoxazol-3-yl,  
 R durch Halogen, Trifluormethyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkylthio mono- oder disubstituiertes Phenyl oder Thienyl,  
 35 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl,  
 R<sup>3</sup> Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,  
 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl, oder -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ein 5- oder 6-gliedriger gesättigter heteromonocyclischer, gegebenenfalls ein O- oder S-Atom oder ein zusätzliches N-Atom enthaltender Ring sind, und pharmazeutisch verwendbare Salze der Säuren der Formel I, worin R<sup>3</sup> Hydroxy ist, mit Basen.

40 2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin A Methylen, R durch Halogen oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Phenyl, R<sup>3</sup> Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, und R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl sind.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin A Methylen, 1,1-Aethylen oder 1,2-Aethylen ist.

45 4. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin Het gegebenenfalls C<sub>1-6</sub>-alkyliertes 2-R-Oxazol-5-yl ist.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-4, worin R Monohalophenyl ist.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-5, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Methyl sind.

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-6, worin R<sup>3</sup> Hydroxy ist.

8. 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure.

50 9. Eine Verbindung nach Anspruch 1, aus der Gruppe der folgenden

2-[[2-(3,4-Dichlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,

2-[[2-(3-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,

2-Methyl-2-[[4-methyl-2-[4-(methylthio)phenyl]-5-oxazolyl]methoxy]propionsäure,

2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionamid,

55 Aethyl 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionat,

2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-äthyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,

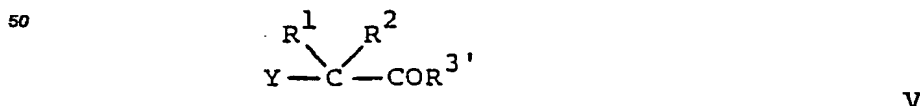
2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-äthylbuttersäure,

2-[2-[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]äthoxy]-2-methylpropionsäure,

- 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylbuttersäure,  
 Methyl-2-[[2-(4-chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionat,  
 2-[2-(3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazolyl)äthoxy]-2-methylpropionsäure,  
 Methyl 2-[[3-(3,4-dichlorphenyl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionat,  
 5 2-[[3-(3,4-Dichlorphenyl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
 2-[1-(3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazolyl)äthoxy]-2-methylpropionsäure,  
 2-[[3-(5-Chlorthien-2-yl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
 2-[[3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionamid,  
 2-[[3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazolyl]methoxy]-N,N-dimethylpropionamid und  
 10 3-(4-Chlorphenyl)-5-[[1-methyl-1-(piperidinocarbonyl)-äthoxy]methyl]isoxazol.  
 10. Eine Verbindung nach Anspruch 2, aus der Gruppe der folgenden  
 2-[[2-(4-Fluorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
 2-[[2-(4-Trifluormethylphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
 15 2-[[5-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
 2-[[4-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
 2-[[2-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methyl-4-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
 2-[[2-(4-Fluorphenyl)-5-methyl-4-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
 20 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
 2-[[3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,  
 2-[[5-(4-Chlorphenyl)-3-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure, und  
 Methyl 2-[[3-(4-chlorphenyl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionat.  
 11. Eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1-10 als therapeutisch, insbesondere gegen Arthritis,  
 25 wirksame Substanz.  
 12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und der pharmazeutisch  
 verwendbaren Salze dieser Verbindungen, worin R<sup>3</sup> Hydroxy ist, mit Basen, dadurch gekennzeichnet, dass  
 man  
 a) zur Herstellung einer Säure der Formel I, worin R<sup>3</sup> Hydroxy ist, einen Alkohol der allgemeinen  
 30 Formel  
 Het-A-OH II  
 mit einem Keton der allgemeinen Formel



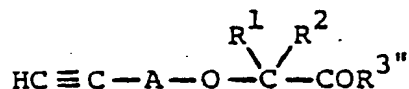
- worin A, Het, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,  
 in Gegenwart eines tri-oder tetrahalogenierten Alkans und einer starken Base umgesetzt, oder  
 b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R<sup>3</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ist, und R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>  
 45 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, eine Verbindung der allgemeinen Formel  
 Het-A-X IV  
 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



- 55 worin A, Het, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, eines von X und Y Hydroxy und  
 das andere ein Abgangsatom oder eine Abgangsgruppe und R<sup>3</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ist, und R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>  
 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, in Gegenwart einer starken Base umgesetzt oder



c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin Het 3-R-Isoxazol-5-yl und R<sup>3</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel  
 $R-C\equiv N \rightarrow O$  VI  
 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



VII

worin R, A, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und R<sup>3''</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ist, umgesetzt oder

d) zur Herstellung einer Säure der Formel I, worin R<sup>3</sup> Hydroxy ist, eine Verbindung der Formel I, worin R<sup>3</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ist, hydrolysiert oder

e) zur Herstellung eines Esters der Formel I, worin R<sup>3</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ist, eine Verbindung der Formel I, worin R<sup>3</sup> Hydroxy ist, verestert oder

f) zur Herstellung eines Amids der Formel I, worin R<sup>3</sup> eine Gruppe -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ist, und R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, eine Verbindung der Formel I, worin R<sup>3</sup> Hydroxy oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ist, amidiert und

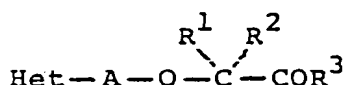
g) gewünschtenfalls eine Säure der Formel I, worin R<sup>3</sup> Hydroxy ist, in ein pharmazeutisch verwendbares Salz mit einer Base umwandelt.

13. Pharmazeutisches, insbesondere gegen Arthritis wirksames Präparat auf der Basis einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-10.

14. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-10, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats, insbesondere für die Prophylaxe und Behandlung der Arthritis.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaat: AT

1. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel



I

worin A C<sub>1-6</sub>-Alkylen,

Het gegebenenfalls heterocyclisch C<sub>1-6</sub>-alkyliertes 2-R-Oxazol-5-yl, 5-R-Oxazol-2-yl, 4-R-Oxazol-2-yl, 2-R-Oxazol-4-yl, 3-R-Isoxazol-5-yl oder 5-R-Isoxazol-3-yl,

R durch Halogen, Trifluormethyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkylthio mono-oder disubstituiertes Phenyl oder Thienyl,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl,

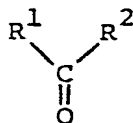
R<sup>3</sup> Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl, oder -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ein 5- oder 6-gliedriger gesättigter heteromonocyclischer, gegebenenfalls ein O- oder S-Atom oder ein zusätzliches N-Atom enthaltender Ring sind, und der pharmazeutisch verwendbaren Salze der Säuren der Formel I, worin R<sup>3</sup> Hydroxy ist, mit Basen, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) zur Herstellung einer Säure der Formel I, worin R<sup>3</sup> Hydroxy ist, einen Alkohol der allgemeinen Formel

Het-A-OH II

mit einem Keton der allgemeinen Formel



III

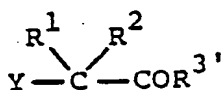
worin A, Het, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines tri- oder tetrahalogenierten Alkan und einer starken Base umgesetzt, oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I worin R<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ist, und R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, eine Verbindung der allgemeinen Formel

Het-A-X IV

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



V

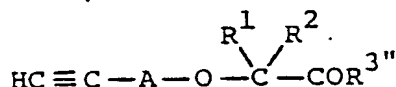
worin A, Het, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, eines von X und Y Hydroxy und das andere ein Abgangsatom oder eine Abgangsgruppe und R<sup>3'</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ist, und R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart einer starken Base umgesetzt oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin Het 3-R-Isoxazol-5-yl und R<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel

R-C=N→O VI

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



VII

worin R, A, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und R<sup>3''</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ist, umgesetzt oder

d) zur Herstellung einer Säure der Formel I, worin R<sup>2</sup> Hydroxy ist, eine Verbindung der Formel I, worin R<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ist, hydrolysiert oder

e) zur Herstellung eines Esters der Formel I, worin R<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ist, eine Verbindung der Formel I, worin R<sup>2</sup> Hydroxy ist, verestert oder

f) zur Herstellung eines Amids der Formel I, worin R<sup>2</sup> eine Gruppe -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ist, und R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, eine Verbindung der Formel I, worin R<sup>2</sup> Hydroxy oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ist, amidiert und

g) gewünschtenfalls eine Säure der Formel I, worin R<sup>2</sup> Hydroxy ist, in ein pharmazeutisch verwendbares Salz mit einer Base umwandelt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin A Methylene, R durch Halogen oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Phenyl und R<sup>2</sup> Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, und R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl sind.

3. Verfahren nach Anspruch 1, worin A Methylene, 1,1-Aethylen oder 1,2-Aethylen ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin Het gegebenenfalls C<sub>1-6</sub>-alkyliertes 2-R-Oxazol-5-yl ist.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-4, worin R Monohalophenyl ist.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-5, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Methyl sind.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, worin R<sup>2</sup> Hydroxy ist.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, zur Herstellung der 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure.

9. Verfahren nach Anspruch 1, zur Herstellung einer Verbindung aus der Gruppe der folgenden:

- 2-[[2-(3,4-Dichlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,
- 2-[[2-(3-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,
- 2-Methyl-2-[[4-methyl-2-[4-(methylthio)phenyl]-5-oxazolyl]methoxy]propionsäure,
- 5 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionamid,
- Aethyl-2-[[2-(4-chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionat,
- 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-äthyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,
- 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-äthylbuttersäure,
- 2-[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,
- 10 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylbuttersäure,
- Methyl-2-[[2-(4-chlorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionat,
- 2-[2-[3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazolyl]äthoxy]-2-methylpropionsäure,
- Methyl-2-[[3-(3,4-dichlorphenyl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionat,
- 2-[[3-(3,4-Dichlorphenyl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,
- 15 2-[1-[3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazolyl]äthoxy]-2-methylpropionsäure,
- 2-[[3-(5-Chlorthien-2-yl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,
- 2-[[3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionamid,
- 2-[[3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazolyl]methoxy]-N,2-dimethylpropionamid und
- 3-(4-Chlorphenyl)-5-[[1-methyl-1-(piperidinocarbonyl)-äthoxy]methyl]isoxazol.
- 20 10. Verfahren nach Anspruch 2, zur Herstellung einer Verbindung aus der Gruppe der folgenden:
- 2-[[2-(4-Fluorphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,
- 2-[[2-(4-Trifluormethylphenyl)-4-methyl-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,
- 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-5-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,
- 2-[[5-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,
- 25 2-[[4-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,
- 2-[[2-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methyl-4-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,
- 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,
- 2-[[2-(4-Fluorphenyl)-5-methyl-4-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,
- 2-[[2-(4-Chlorphenyl)-4-oxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,
- 30 2-[[3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure,
- 2-[[5-(4-Chlorphenyl)-3-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionsäure und
- Methyl-2-[[3-(4-chlorphenyl)-5-isoxazolyl]methoxy]-2-methylpropionat.

11. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-10, zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, insbesondere für die Prophylaxe oder Behandlung der Arthritis.



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 86 11 4046

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE																			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)																
A	EP-A-0 092 239 (TAKEDA) * Patentansprüche 1,4,5 *	1,11, 13,14	C 07 D 261/08 C 07 D 263/32 C 07 D 413/04 A 61 K 31/42																
A	EP-A-0 111 345 (STERLING DRUG INC.) * Patentansprüche 1,2,9 *	1,11, 13,14																	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 101, nr. 19, 5. November 1984, Seite 693, Zusammenfassung nr. 171150g, Columbus, Ohio, US; D.R.SHRIDHAR et al.: "Potential hypolipidemic agents: part III-synthesis and hypolipidemic activity of 4-(4,5-substituted oxazol-2-yl) phenoxyalkanoic acid derivatives", & Indian J. CHEM., SECT. B 1984, 23B(2), 183-5 * Zusammenfassung *	1,11, 13,14																	
P,A	PATENTS ABSTRACTS OF JAPAN, Band 10, nr. 71 (C-334)[2128], 20. März 1986; & JP-A-60 20 8971 (HISAMITSU SEIYAKU K.K.) 21-10-1985	1,11, 13,14																	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.																			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 15-01-1987	Prüfer HENRY J.C.																
<table border="0"><tr><td>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</td><td>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</td></tr><tr><td>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</td><td>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</td></tr><tr><td>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</td><td>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</td></tr><tr><td>A : technologischer Hintergrund</td><td></td></tr><tr><td>O : nichtschriftliche Offenbarung</td><td></td></tr><tr><td>P : Zwischenliteratur</td><td></td></tr><tr><td>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</td><td></td></tr><tr><td></td><td>&amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</td></tr></table>				KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument	Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument	A : technologischer Hintergrund		O : nichtschriftliche Offenbarung		P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze			& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist																		
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument																		
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument																		
A : technologischer Hintergrund																			
O : nichtschriftliche Offenbarung																			
P : Zwischenliteratur																			
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze																			
	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument																		